

椎间盘源性腰痛的免疫学及局部炎症机制研究进展*

汪国宏¹ 吴建贤²

椎间盘源性腰痛是临床常见的综合征,由椎间盘退行性变,椎间盘应力的改变,纤维环破裂,髓核突出或脱出,压迫脊髓或神经根,引起腰痛,亦可因退变、破裂的椎间盘本身产生细胞因子和炎性介质引起炎症反应而导致腰痛。由于疼痛是炎症反应的主要特征之一,人们会很自然地想到椎间盘突出后可能伴有炎症反应,有人提出椎间盘的自身免疫也是重要因素之一,一旦椎间盘突出,可激发机体的自身免疫反应,导致慢性炎症,引起腰痛。目前认为,椎间盘突出可导致机体的免疫学异常和局部慢性炎症的发生,椎管内的慢性炎症是致痛的主要原因^[1]。

1 椎间盘组织的免疫源性和抗原成分

1.1 免疫源性

目前,椎间盘的自身免疫在椎间盘突出发病中起重要作用。Sato^等^[2]采用免疫组织化学方法对 8 例腰椎间盘突出髓核组织和 5 例正常的椎间盘组织进行了对比研究,他们在突出椎间盘组织标本中发现抗原抗体复合物沉积,而在正常的椎间盘组织中没有发现抗原抗体复合物沉积。Spiliopoulou^等^[3]用比浊法首次对突出的人椎间盘进行免疫球蛋白定量分析,结果表明突出椎间盘内 IgG、IgM 血及清脑脊液中 IgG、IgM 呈现有意义的升高。提出腰椎间盘突出症中坐骨神经痛是自身免疫炎症源性的。王捷^等^[4]采取外周血样,检测了 28 例腰椎间盘突出患者自身免疫状况,其中包括 T 细胞的亚群和血清 IgG、IgM、IgA、C₃ 和细胞因子 IL-1 (interleukin-1) 水平,并与对照组相比较。结果显示:CD₄⁺T 细胞和 CD₈⁺T 细胞检测表明腰椎间盘突出症确实发生自身免疫异常反应。腰椎间盘突出组织具有自身隐蔽的抗原性,其抗体主要是 IgG、IgM。进一步证实腰椎间盘突出症存在自身免疫异常。

1.2 抗原成分

既然证实腰椎间盘突出症免疫原性,那抗原成分有哪些呢?经过大量研究表明,髓核最有可能成为自身抗原组织已被广泛接受。李军^等^[5]通过对脑脊液和外周血中 IgG、IgM 含量的测定,证明凸型腰椎间盘突出症的脑脊液和术后髓核组织中确有 IgG、IgM 存在,但外周血中免疫球蛋白量与对照组比较差异无显著性意义。诸多研究证实了突出的椎间盘组织局部有淋巴细胞浸润及免疫球蛋白沉积^[6]。

2 椎间盘源性腰痛的细胞免疫与体液免疫

如果椎间盘的严密性遭到破坏,如椎间盘的突出外伤,暴露的椎间盘组织很有可能会刺激机体的免疫系统产生自身致敏淋巴细胞和自身抗体,而出现细胞免疫和体液免疫的异常,从而导致患者免疫功能低下引起腰痛。

2.1 细胞免疫

临床上检测患者外周血 T 细胞亚群或 CD₄⁺T/CD₈⁺T 的比值,有助于某些疾病的辅助诊断或其发病机制的研究。但是 T 细胞亚群是一个非常复杂的体系,所以在临床上某一个亚群绝对量的比较不如 CD₄⁺T/CD₈⁺T 比值更能客观地反映机体免疫状态的变化。王捷^等^[4]通过实验得出腰椎间盘突出症 CD₄⁺T/CD₈⁺T 比值降低差异有显著性($P<0.001$)。谢恩^等^[7]采用不同突出椎间盘摘除术式后,测定 CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺T/CD₈⁺ 的比值均有较大幅度的上升($P<0.001$),说明腰椎间盘突出患者存在着细胞免疫异常。葛军^等^[8]用 ³H-TdR 掺入法检测短寿命的抑制性 T 淋巴细胞(Ts 细胞)功能,结果显示 Ts 细胞功能降低有引起椎间盘突出症患者自身免疫反应发生的可能。

2.2 体液免疫

Pennington^等^[9]应用 ELISA 法首先证明了正常狗的髓核组织中存在 IgG,认为 IgG 作为正常腰椎间盘中的成份存在,一旦髓核突出或漏逸出纤维环之外,则 IgG 可能激活补体级联反应而引起炎症反应。马信龙^等^[10]测定外周血免疫球蛋白 IgM、IgG、IgA 以及补体 C₃ 和循环免疫复合物的水平,免疫学检测结果:破碎型腰椎间盘突出症患者外周血免疫球蛋白 IgG 和 IgM 水平高于退变型组。以上研究都是椎间盘突出症的体液免疫异常的有力证据。

3 突出椎间盘组织中细胞因子和炎性介质

Burke^等^[11]研究发现,盘源性下腰痛病变间盘内炎症介质的含量非常高,炎症介质作用于窦椎神经末端的伤害感受器可直接导致电生理变化,或使其极其敏感,在轻微的机械压力刺激下,也可产生神经冲动。细胞因子和炎性介质在椎间盘退变引起的盘源性下腰痛中发挥着重要作用。王民^等^[12]对 20 例腰椎间盘突出症患者的突出椎间盘组织诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)的表达进行检测。结果:20 例突出椎间盘组织中,iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达阳性分别为 16、15、12、11 例,其中 9 例为四种细胞因子均表达阳性。表明突出椎间盘可产生上述细胞因子,阳性细胞主要以成纤维细胞、软骨细胞及淋巴细胞为主,这些细胞因子可能在椎间盘退变中发挥作用。

3.1 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子可以诱导其他因子的产生,Kato^等^[13]认为椎间盘退变组织中巨噬细胞内在活动增加,刺激产生炎症因子,其中肿瘤坏死因子 TNF- α 可促使血管生成诱导因子如血

* 基金项目:安徽省教育厅科学基金(2001KJ142,2004KJ230zc)

1 安徽医科大学 2005 级在读硕士研究生, 230022

2 通讯作者:吴建贤(安徽医科大学第一附属医院康复医学科, 230022)

作者简介:汪国宏,男,学士,硕士研究生

收稿日期:2006-07-10

管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 MMP-3、MMP-7 及血浆酶的产生,从而使蛋白多糖减少,椎间盘组织被吸收。TNF- α 的 mRNA 和蛋白质是椎间盘退变的间盘组织中最先出现的炎性介质,这一个过程是一个连锁反应。Aoki 等^[14]研究发现髓核组织可减慢神经传导速度,TNF- α 诱导的神经传导速度减慢则比髓核尤甚,并认为髓核细胞分泌的 TNF- α 与神经功能障碍和髓核本身导致的疼痛有关。

3.2 白细胞介素

3.2.1 白细胞介素-1:Rannou 等^[15]在退变腰椎间盘组织中发现 IL-1 α 存在,并认为其刺激腰椎间盘细胞产生更多前列腺素 E2 和磷脂酶 A2,在炎症反应中起着重要作用;IL-1 α 可能是其他炎症因子诱发神经根疼痛的始动因子,且能提高对疼痛的敏感性;IL-1 β 可增加椎间盘中 PGE2 的含量,同时诱导酪蛋白酶 mRNA 产生,从而减少椎间盘中蛋白多糖的含量,促进了椎间盘退变。Hiroshi 等^[16]在类似的研究中证实髓核组织中有 IL-1 α 、IL-1 β 的表达,但未对正常髓核组织作研究比较。体外培养情况下进一步证实组织能够产生 IL-1 α 、IL-1 β 、PGE2,该作用可被倍他米松所抑制,并且 PGE2 的产量与培养液中加入的 IL-1 α 呈正相关。李小川等^[17]应用免疫组化及流式细胞术测定 50 例退变腰椎间盘组织和 10 例正常腰椎间盘组织 IL-1 β 转换酶的表达及细胞凋亡率。结果示腰椎间盘组织中 ICE 的表达部位在软骨细胞的胞浆,退变腰椎间盘组织表达阳性率为 90%,高于正常腰椎间盘组织的 30%, $P < 0.01$;ICE 表达的 F1 值与腰椎间盘组织细胞凋亡率呈正相关($r=0.527, P < 0.05$)提示 IL-1 β 转换酶参与了腰椎间盘组织中细胞凋亡的调节,并在腰椎间盘退行性变发生和发展中有一定作用。

3.2.2 IL-6:IL-6 是一种来源广泛的多功能因子,它可被多种淋巴细胞和非淋巴细胞自发地或在各种因素刺激下产生。IL-6 在退行性骨关节病和关节疾病中的病理作用研究较多,被认为是引起关节破坏和炎症的重要介质。王民等^[12]研究发现:突出的腰椎间盘周围的炎性肉芽组织,椎间盘髓核及纤维环中表达 IL-6。IL-6 是重要的炎症促进剂,可刺激炎症细胞聚集,激活炎症介质的释放,促进腰椎间盘退变的炎症过程。IL-6 可能通过调节免疫细胞功能而促进椎间盘自身免疫反应。

3.3 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是一族具有降解细胞外基质主要功能的酶。MMP3(又名基质溶解素-1 或蛋白多糖酶)是基质金属蛋白酶中的一个重要成员。它能降解蛋白多糖、层连蛋白、纤维连接蛋白以及 II、III、IV、V、IX 型胶原等成分,由于椎间盘基质主要由胶原、蛋白多糖、水和弹性蛋白构成^[18],故推测 MMP3 与椎间盘退变有关。另外,胡峰等^[19]检测正常椎间盘和突出椎间盘中基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)提示:①MMP-7 与椎间盘退变及突出等病理改变有关,椎间盘退变及突出越严重 MMP-7 表达越强。②这种蛋白酶与组织降解造成的椎间盘病理改变有因果关系,椎间盘基质中 MMP-7 的增加导致组织降解增加,从而导致椎间盘病变。

3.4 免疫复合物及巨噬细胞

免疫复合物(immune complex, IC)是抗原和其特异性抗体结合所形成的复合物,能够在突出的椎间盘组织检测到 IC,将进一步证实变态反应的存在。最近,Grönblad 等^[20]在突出的椎间盘组织中发现了补体的膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC),这是补体系统的效用单位,其产生可能是免疫复合物通过经典途径激活补体系统的结果。李青等^[21]取 76 例不同类型突出腰椎间盘组织标本用生物素化羊抗人 IgG 抗体进行免疫组化染色。结果:48 例脱出和游离型腰椎间盘组织标率中 40 例 IC 表达阳性(占 83%)。结论:突出腰椎间盘组织中存在 IC 的表达。张天宏等^[22]以猪为实验动物,手术制作椎间盘突出模型,用免疫组化法对突出的椎间盘组织中巨噬细胞浸润及免疫复合物进行观察。结果:32 例突出的椎间盘组织中 23 例有巨噬细胞浸润,15 例存在免疫复合物表达。12 例对照组中仅 1 例巨噬细胞浸润,无 1 例存在免疫复合物的表达。也证实了突出的椎间盘组织中存在巨噬细胞及免疫复合物。它们是椎间盘突出后引起下腰痛及坐骨神经痛的重要病理生理基础之一,免疫复合物不是炎症反应的始动因素。

3.5 一氧化氮(NO)

对椎间盘细胞凋亡的影响实验证实突出椎间盘组的细胞凋亡数较正常组增加,两者细胞均可见诱导型 NO 合成酶表达。因此,椎间盘细胞能释放 NO,通过诱导椎间盘细胞凋亡发挥促进其退变的作用。另外,NO 对蛋白多糖的合成亦有影响。有实验证实^[23],椎间盘释放的 NO 能减少蛋白多糖的合成,促进基质降解,从而促进椎间盘退变。椎间盘在退变过程中造成的酸性环境能增加 NO 对椎间盘细胞的损害。Furusawa 等^[24]采用电子旋转共振成像方法同样证实上述结论,增多的 NO 通过影响蛋白多糖代谢这一途径,引起椎间盘正常结构的破坏和力学性能的改变而参与椎间盘退变的病理过程。椎间盘退变刺激 NO 的产生,而 NO 的产生又加剧椎间盘退变,也加剧椎间盘源性腰痛的产生。

3.6 磷脂酶 A2

Saal 等^[25]于 1990 年首先证明突出的腰椎间盘组织中含有高活性水平的磷脂酶(phospholipase, PL)A2,认为其在退变的椎间盘中可能起着启动炎症反应的作用。张文煜等^[26]采集椎间盘突出组 and 对照组(8 例)的血清和髓核标本,应用微孔比色法测定 PLA2 的活性。结果提示腰椎间盘突出症髓核的 PLA2 活性高于正常腰椎间盘,化学性炎症机制在腰椎间盘突出症根性疼痛中发挥着可能比机械压迫更重要、更直接的作用。Tanaka 等^[27]在兔髓核 PLA2 检测研究中发现,椎间盘髓核退变时 Ca²⁺依赖性 PLA2 活动增强,认为人类 II a 型 PLA2 是一种可溶性分子蛋白,存在于兔髓核细胞基质中。在间盘退变中,纤维环后部和侧部出现环形裂隙,形成放射状裂隙,涉及纤维环的不同部位,间盘内 PLA2 可经髓核裂进入硬膜外腔后纵韧带及纤维环上的伤害感受器,通过产生炎症介质使神经发生炎症改变而变得敏感,并直接作用于神经细胞膜而使神经变得敏感。研究结果表明,PLA2 在腰椎间盘突出后的神经根痛发病机制中起重要作用。

3.7 转化生长因子和胰岛素样生长因子

转化生长因子(TGF)- β 具有细胞趋化、软骨诱导、调节软

骨中细胞外基质等多种调节功能,能增加椎间盘局部细胞外基质的合成。它的缺乏可导致髓核内蛋白多糖降解增加,合成减少,蛋白多糖绝对量减少,继而引起椎间盘退变。而胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)的大部分细胞效应是通过 IGF-1 受体实现的。Specchia N 等^[28]使用免疫组化法检验突出椎间盘的活检标本,发现突出椎间盘软骨细胞中 IGF-1 染色呈阳性;而健康对照组中也检测出 IGF-1,但是含量较突出椎间盘组的少,说明在正常和异常椎间盘中均存在有 IGF-1。Pattison 等^[29]研究 TGF- β_1 和 IGF-1 对羊损伤椎间盘髓核细胞中 MMP-2 的调节作用,结果显示 TGF- β_1 和 IGF-1 可显著降低 MMP-2 的活性水平。

3.8 其他生长因子及炎性介质

表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子等在椎间盘突出的髓核中均有不同程度的表达与增殖。另外,Rao^[30]指出,自感觉神经元释放出来的神经源性化学致痛物质和自椎间盘组织释放出的非神经源性化学致痛物质,均能在炎性反应的启动及发展过程中起一定作用。

4 小结

综上所述,引起椎间盘源性腰痛的发病机制非常多,而其中免疫学及局部炎症方面目前有大量的研究者进行实验研究,它对某些临床现象可作出合理的解释,并为一些研究结果所支持。突出的椎间盘组织中炎症反应是由对髓核的主动免疫反应引起,还是由髓核成分的直接化学刺激而产生,目前仍存在争议。如椎间盘源性腰痛的自身免疫,突出椎间盘组织存在细胞免疫和体液免疫,但在一些具体环节上如导致腰痛的自体突出椎间盘组织诱导的免疫应答过程需进一步明确,一些细胞因子的来源及其启动过程和因素还不清楚,对于椎间盘变性突出疾病的免疫学及分子学机制尚缺乏详尽的认识^[31],这种自身免疫反应对椎间盘组织的病理影响及其在椎间盘病变中的病理作用,尚有待研究。

参考文献

- Rannou F, Lee TS, Zhou RH, et al. Intervertebral disc degeneration: the role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload [J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(3):915—924.
- Satoh K, Konno S, Nishiyama K, et al. Presence and distribution of antigen-antibody complexes in the herniated nucleus pulposus [J]. *Spine*, 1999, 24(19):1980—1984.
- Spiliopoulou I, Korovessis P, Konstantinou D, et al. IgG and IgM concentration in the prolapsed human intervertebral disc and sciatica etiology [J]. *Spine*, 1994, 19(12):1320—1323.
- 王捷, 陈正形. 腰椎间盘突出症免疫学反应的临床研究 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2004, 12(1):29—32.
- 李军. 腰椎间盘突出症的病理分型和全身及局部体液免疫水平的相关性研究 [J]. *西安医科大学学报*, 1999, 20(3):374.
- Virri J, Gronblad M, Seitsalo S, et al. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising [J]. *Spine*, 2001, 26(21):2311—2315.
- 谢恩, 罗卓荆, 张子如. 应用不同术式的腰椎间盘突出症患者手术前后免疫学变化——并与单纯脊柱手术患者比较 [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(18):29—31.
- 葛军, 吴毅文. 颈椎病、腰椎间盘突出症的免疫功能改变 [J]. *颈腰痛杂志*, 2003, 24(4):203—205.
- Pennington JB, Mccarron RF, Laros GS. Identification of IgG in the canine intervertebral disc [J]. *Spine*, 1988, 13:909.
- 马信龙, 徐云强, 张义修, 等. 腰椎间盘突出症自身免疫因素的研究 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4(5):291—296.
- Burke JG, Watson RW, McCormack D, et al. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(2):196—201.
- 王民, 李新友, 刘森, 等. 突出腰椎间盘组织中 NO、TNF- α 、IL- β 、IL-6 的表达及其意义 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2003, 24(6):605—607.
- Kato T, Haro H, Komori H, et al. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc [J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(4):895—900.
- Aoki Y, Rydevik B, Kikuchi S, et al. Local application of disc-related cytokines on spinal nerve roots [J]. *Spine*, 2002, 27(15):1614—1617.
- Rannou F, Corvol MT, Hudry C, et al. Sensitivity of annulus fibrosus cells to interleukin 1 beta. Comparison with articular chondrocytes [J]. *Spine*, 2000, 25(1):17—23.
- Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, et al. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine [J]. *Spine*, 1996, 21(2):218—24.
- 李小川, 赵军, 李力川, 等. 白介素-1 β 转换酶对退变腰椎间盘组织中细胞凋亡的调节 [J]. *中国临床康复*, 2003, 7(8):1234—1235.
- Goupille P, Jayson MI, Valat JP, et al. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 1998, 23(14):1612—1626.
- 胡峰, 李康华, 孙贤德. 基质金属蛋白酶-7 在椎间盘组织中的表达和意义 [J]. *医学临床研究*, 2006, 23(3):311—313.
- Gronblad M, Habtemariam A, Virri J, et al. Complement membrane attack complexes in pathologic disc tissues [J]. *Spine*, 2003, 28(2):114—118.
- 李青, 史可中, 安荣泽, 等. 突出腰椎间盘组织中免疫复合物的表达及意义 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2002, 9(5):486—487.
- 张天宏, 彭筋宸, 李青, 等. 突出的椎间盘组织中巨噬细胞浸润及免疫复合物表达 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2004, 12(1, 2):88—89.
- Liu GZ, Ishihara H, Osada R, et al. Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure [J]. *Spine*, 2001, 26(2):134—141.
- Furusawa N, Baba H, Miyoshi N, et al. Herniation of cervical intervertebral disc: immunohistochemical examination and measurement of nitric oxide production [J]. *Spine*, 2001, 26(10):1110—1116.
- Saal JS, Franson RC, Dobrow R, et al. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations [J]. *Spine*, 1990, 15(7):674—678.
- 张文煜, 郑祖根, 高铁明, 等. 磷脂酶 A2 在腰椎间盘突出症髓核中的表达及相关临床研究 [J]. *颈腰痛杂志*, 2003, 24(1):11—14.
- Tanaka N, Ishida H, Hukuda S, et al. Purification of a low-molecular-weight phospholipase A (2) associated with soluble high-molecular-weight acidic proteins from rabbit nucleus pulposus and its comparison with a rabbit splenic group IIa phospholipase A(2) [J]. *J Biochem (Tokyo)*, 2000, 127(6):985—991.
- Specchia N, Pagnotta A, Toesca A, et al. Cytokines and growth factors in the protruded intervertebral disc of the lumbar spine [J]. *Eur Spine J*, 2002, 11(2):145—151.
- Pattison ST, Melrose J, Ghosh P, et al. Regulation of gelatinase-A (MMP-2) production by ovine intervertebral disc nucleus pulposus cells grown in alginate bead culture by Transforming Growth Factor-beta (1) and insulin like growth factor-I [J]. *Cell Biol Int*, 2001, 25(7):679—689.
- Rao R. Neck pain, cervical radiculopathy, and cervical myelopathy: pathophysiology, natural history, and clinical evaluation [J]. *Instr Course Lect*, 2003, 52:479—488.
- Risbud MV, Izzo MW, Adams CS, et al. An organ culture system for the study of the nucleus pulposus: description of the system and evaluation of the cells [J]. *Spine*, 2003, 28(24):2652—2659.